

[15. XII. 1950]

Kurze Mitteilungen - Brief Reports

est occupée par une colloïde fortement acidophile, ne montrant que de rares vacuoles de résorption périphériques; la vascularisation est peu intense, les vaisseaux sont de petit calibre et ne contiennent que peu de cellules sanguines (fig. 1).



Fig. 2. - Epithélium thyroïdien de *Rana temporaria* L., castrée, au moment du réveil printanier. Même technique et même grossissement que fig. 1.

Chez les grenouilles castrées, autopsiées à partir du 24 février l'aspect histologique de la glande thyroïde est tout différent: les cellules sont beaucoup plus hautes, le noyau est rond et central; une bordure cytoplasmique très nette le sépare de la lumière et les cellules peuvent même faire saillie dans la lumière; la colloïde est moins abondante, moins acidophile et parsemée de vésicules de résorption nombreuses. La vascularisation enfin est très intense (fig. 2). La comparaison avec des préparations provenant de mâles maintenus dans des conditions strictement identiques démontre que l'activation thyroïdienne printanière se produit, chez la Grenouille castrée, dans les mêmes délais et avec les mêmes modalités que chez la Grenouille mâle.



Fig. 3. - Epithélium thyroïdien de *Rana temporaria* L., castrée, traité par des injections de thyroxine; prélèvement fait le même jour que chez l'animal dont l'épithélium thyroïdien est représenté fig. 2. Même technique et même grossissement que fig. 1.

Ces faits plaident en faveur d'une indépendance fonctionnelle de la glande thyroïde et des gonades chez la Grenouille, contrastant avec les corrélations étroites et bien connues qui existent chez les Vertébrés supérieurs. Il y a d'ailleurs lieu de rappeler qu'un autre aspect de cette indépendance a été mis en évidence chez le têtard et chez la Grenouille adulte. En effet, la thyroïdectomie, faite chez le têtard, n'a que des effets faibles ou nuls sur la différenciation des gonades (ALLEN<sup>1</sup>, SWINGLE<sup>2</sup>,

HOSKINS)<sup>1</sup>. D'autre part, JOEL, D'ANGELS et CHARIPPER<sup>2</sup> ont montré que l'administration d'antithyroïdiens de synthèse à la Grenouille adulte détermine des modifications très importantes de la glande thyroïde, sans affecter la gonade.

De toute façon, cette indépendance fonctionnelle de la glande thyroïde et de la gonade explique que le réveil printanier de l'hématopoïèse chez la Grenouille ne soit pas affecté par la castration, intervention qui détermine une hypoplasie médullaire chez tous les Homéothermes étudiés à ce point de vue.

L'administration de thyroxine à des grenouilles mâles ou castrées, faite au moment de l'activation printanière, provoque une mise au repos très marquée de la glande thyroïde (fig. 3) qui se comporte donc à ce point de vue, comme celle des Homéothermes (COURRIER<sup>3</sup>).

**Conclusion.** L'activation printanière de la glande thyroïde de *Rana temporaria* L. se produit chez la castrée avec les mêmes modalités et dans les mêmes délais que chez le mâle. Ce fait démontre l'indépendance fonctionnelle du testicule et de la glande thyroïde chez cette espèce. Les injections de thyroxine ont, sur la glande thyroïde de la Grenouille, les mêmes effets que chez les Mammifères.

LUCIE ARVY

Laboratoire d'Anatomie et d'Histologie comparées de la Sorbonne, Paris, le 24 juillet 1950.

#### Zusammenfassung

Bei am Ende des Herbstes kastrierten Männchen von *Rana temporaria* L. geht das Erwachen aus dem Winterschlaf mit einer Steigerung der Schilddrüsentätigkeit einher, die ebenso deutlich ist wie bei den nicht operierten Kontrolltieren. Diese Tatsache erbringt den Beweis einer relativen Unabhängigkeit von Keimdrüsen und Schilddrüse beim Grasfrosch.

<sup>1</sup> E. R. Hoskins et M. N. Hoskins, J. exp. Zoology 29, 1 (1919).

<sup>2</sup> T. JOEL, S. A. D'ANGELS et H. A. CHARIPPER, J. exp. Zoology 110, 19 (1949).

<sup>3</sup> R. COURRIER, C. r. Soc. Biol. 91, 1274 (1924); Rev. franç. Endocrinologie 6, 10 (1928).

#### Zur Frage des Mechanismus der Hemmung des Bindegewebswachstums durch Cortisone

Die bisherigen Beobachtungen an Patienten und im Experiment sprechen dafür, daß Cortisone eine hemmende Wirkung auf die Wundheilung besitzt. (THORN<sup>1</sup>, BAKER und WHITAKER<sup>2</sup>, BLUNT und Mitarbeiter<sup>3</sup>, SCHILLER<sup>4</sup>, RAGAN<sup>5</sup>). Aus einzelnen Befunden geht hervor, daß dieser Effekt sowohl bei lokaler als allgemeiner Applikation erzielt werden kann. Es ist bei der bisherigen Art des Experimentes nicht mit Sicherheit zu entscheiden, ob für diesen Effekt ausschließlich die bindegewebigen Elemente verantwortlich sind und ob der direkte Effekt bei lokaler Anwendung unabhängig

<sup>1</sup> G. W. THORN, Proceed. Laurentian Hormon Conf. Vol. IV, 1949 (Academic Press, N. Y. City).

<sup>2</sup> B. L. BAKER und W. L. WHITAKER, Anat. Rec. 102, 333 (1948); Endocrin. 46, 544 (1950).

<sup>3</sup> W. J. BLUNT und Mitarbeiter, Proc. Soc. exp. Biol. 72, 678 (1950).

<sup>4</sup> K. SCHILLER und H. A. BAXTER, Ann. Meeting Med. Chir. Soc. Montreal (1950).

<sup>5</sup> CH. RAGAN und Mitarbeiter, Proc. Soc. exp. Biol. 72, 718 (1949).

<sup>1</sup> B. M. ALLEN, J. exp. Zoology 24, 499 (1918).

<sup>2</sup> W. W. SWINGLE, J. exp. Zoology 24, 321 (1918).

BEST AVAILABLE COPY

von allgemeinen Wirkungen des Cortisone auftritt. Zur Abklärung dieser Frage war es notwendig, eine Methode auszuarbeiten, die diesen beiden Bedingungen gerecht wird. Nach verschiedenen Vorversuchen erwies sich das in bestimmter Weise erzeugte Fremdkörpergranulom als geeignet für die Bearbeitung. Um die vorgenannte Frage zu entscheiden, wurden mit Hilfe dieser Methode Versuche durchgeführt, in denen das Wachstum des Granuloms bei allgemeiner Anwendung des Cortisone bestimmt wurde und andererseits das Wachstum bei lokaler Imprägnation des das Granulom auslösenden Fremdkörpers mit Cortisone festgestellt wurde, wobei im letzten Falle in einfacher Weise ein zweiter, nicht imprägnierter Fremdkörper als Kontrolle der allgemeinen Wirkung dienen kann.



Abb. 1a. Rohwattegranulom 6 Tage nach subkutaner Implantation. Unbehandelte Kontrollratten. Hämalaun-Eosin. 10 $\times$ .

Implantiert man der Ratte subkutan Wattepreßlinge von bestimmter Größe und Gewicht, so erhält man in kurzer Zeit sehr ausgesprochene Granulome typischen Charakters, wie sie in den untenstehenden Abbildungen (Abb. 1) zu sehen sind. Die histologische Untersuchung zeigt, daß sie aus einem nicht differenzierten Bindegewebe und Riesenzellen bestehen. Die Zellen zeigen eine relativ große Zahl von Mitosen.



Abb. 1b. Rohwattegranulom 6 Tage nach subkutaner Implantation. Mit Cortisone behandeltes Tier (10 mg/kg täglich s.c.). Hämalaun-Eosin. 10 $\times$ . (Die Watte ist bei der histologischen Verarbeitung zum größten Teil herausgefallen.)

Bei Behandlung der Tiere mit täglichen Cortisonegaben tritt eine der Größe der Dosis parallele Verhinderung der Bindegewebswucherungen ein. Bei genügend hohen Cortisondosen tritt eine sehr ausgesprochene Hemmung des Bindegewebswachstums ein (Abb. 2).

Bei den angewandten Dosen zeigen sich Störungen allgemeinen Charakters, wie sie als Wachstumshemmung, negative Stickstoffbilanz usw. bereits von verschiedenen Seiten, BAKER<sup>1</sup>, STOERK und PORTER<sup>2</sup>, INGLE und PRESTRUD<sup>3</sup>, als Folge der Cortisone Wirkung beschrieben worden sind. Der Vergleich der Größe der Wachstumshemmung mit der Hemmung des Bindegewebswachstums läßt einen Zusammenhang der beiden Wirkungen mit großer Wahrscheinlichkeit nachweisen, da die Stärke der Wirkung auf das Wachstum und die Bindegewebswucherung gleich ausgesprochen ist (Abb. 3). Es scheint somit aus diesen Versuchen hervorzugehen, daß zwischen der Bindegewebswucherung und der allgemeinen Wachstumshemmung ein enger Zusammenhang besteht.

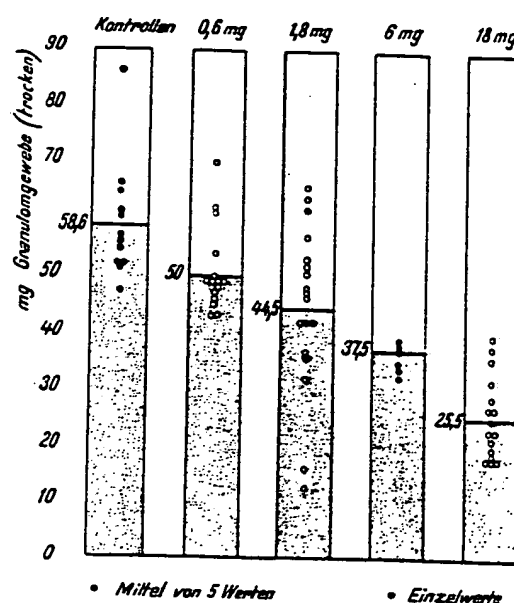


Abb. 2. Granulomgewichte nach verschiedenen Dosen von Cortisone (allgemeine Behandlung).

Tabelle I

Vergleich der Implantatgewichte nach allgemeiner, bzw. lokaler Behandlung mit Cortisone.

Gesamtdosis in mg	Allgemeine Behandlung	Lokale Behandlung	
	Mittelw. der 2 Implantate	Imprägniertes Implantat	Kontroll-Implantat
Kontrollen	100	100	100
0.1	—	75	114
0.6	85	—	—
1	—	41	90
1.8	76	—	—
6	64	—	—
10	—	2	85

<sup>1</sup> B. L. BAKER Symposium on the Adrenal Cortex, Ann. Meeting AAAS. (1949).

<sup>2</sup> H. C. STOERK und C. C. PORTER, Proc. Soc. exp. Biol. 74, 65 (1950).

<sup>3</sup> D. J. INGLE und M. C. PRESTRUD, Endocrinology 48, 143 (1949).

Trotzdem beansprucht für die weitere Aufklärung des Wirkungsmechanismus der Nachweis oder der Ausschluß eines lokalen Effektes des Cortisone auf das Bindegewebswachstum erhebliches Interesse. Wird die Granulombildung bei Ratten bestimmt, denen auf der linken und rechten Körperseite je ein Wattepreßling implantiert wurde, wobei jedoch nur der eine mit steigenden Cortisonedosen imprägniert wurde, so ergibt sich eindeutig, daß eine wesentlich stärkere Hemmwirkung bei dem imprägnierten Wattepreßling auftritt. Bei entsprechenden Dosen kann eine weitgehende Hemmung des Bindegewebswachstums um den imprägnierten Preßling auftreten, ohne daß an dem zweiten Preßling ein deutlicher Effekt vorhanden ist (Tab. 1). Es kann naturgemäß nicht ohne weiteres die Konzentration des Cortisone in der Umgebung des imprägnierten Wattepreßlings angegeben werden. Nur wenn dieses möglich

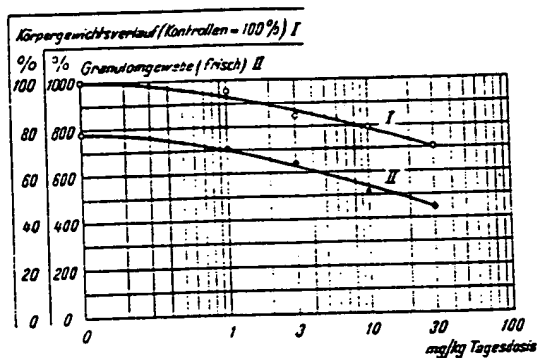


Abb. 3. Beeinflussung des Granulomgewichtes und des Körpergewichtes durch verschiedene Dosen von Cortisone. Ordinate: I Prozentuale Veränderung des Tiergewichtes. Gewicht zu Beginn des Versuches = 100%. II Prozentuale Gewichtszunahme des implantierten Wattepreßlings. Gewicht vor Implantation = 100%.

ist, kann auf eine volle Identität mit einer bestimmten Situation bei allgemeiner Applikation geschlossen werden. Gleiche Wirkungen werden etwa erhalten bei allgemeiner Gabe von täglich 3,0 bzw. 30,0 mg/kg Cortisone, gegenüber 0,1 bzw. 1,0 mg Cortisone bei Imprägnation des Fremdkörpers. Das Gewicht des angefeuchteten Fremdkörpers, bzw. sein Volumen zum Gewicht des Tieres verhält sich wie 1:250. Die Relation der sich aus obigen Dosen ergebenden Lokalkonzentrationen ist 1:30. Wenn man die Verschiedenartigkeit der Resorption und Verteilung bei lokaler und allgemeiner Anwendung berücksichtigt, dürfte es bei Schätzung der durchschnittlich wirksamen Konzentration größer sein und damit angenähert dem Verhältnis Tiergröße:Granulomgröße entsprechen.

Es darf auf Grund dieser Befunde geschlossen werden, daß Cortisone sowohl bei allgemeiner, wie bei lokaler Applikation ähnlicher Konzentrationen eine Hemmung des Bindegewebswachstums hervorruft.

Es scheint somit zunächst, daß ein gleichartiger Mechanismus der Wachstumshemmung des Bindegewebes sowohl bei allgemeiner wie bei lokaler Applikation des Cortisone vorliegt.

R. MEIER, W. SCHULER und P. DESAULLES

Wissenschaftliche Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft Basel, den 13. Oktober 1950.

### Summary

A method is described which makes quantitative studies of the action of Cortisone on connective tissue possible. Foreign body granulomas are provoked in rats by subcutaneous implantation of pellets of compressed cotton. Application of Cortisone results in a diminution of granuloma formation, which can be expressed quantitatively by determining the fresh and the dry weight. Cortisone was effective by local as well as by general application, similar concentrations producing the same degree of inhibition of connective tissue.

### Hyaluronidase and Prothrombin Consumption

The interrelations between hyaluronidase and heparin have been already investigated in the past: it is known that heparin is able to inhibit *in vitro* the hyaluronidase effect even at very low concentration (see references in BOLTRAFFIO<sup>1</sup>): the technique employed has been generally that of the determination of the effect of heparin in modifying the hyaluronidase activity by means of the viscosimetric and diffusion methods.

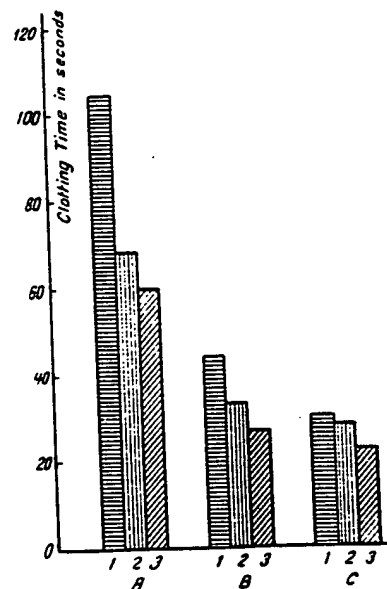


Fig. 1. - Inhibition of the antithrombic activity of heparin after incubation with hyaluronidase; plasma of a human subject given heparin, at different times after the injection: A: 1, before; 2, 15'; 3, 30' after the addition of 8 v. u./cm<sup>3</sup> of hyaluronidase; B: 1, before; 2, 15'; 3, 45' after the addition of 4 v. u./cm<sup>3</sup> of hyaluronidase; C: 1, before; 2, 15'; 3, 45' after the addition of 2 v. u./cm<sup>3</sup> of hyaluronidase.

We have investigated the direct effect of testis hyaluronidase (kindly supplied by the Vister Laboratories) on coagulation. We first confirmed that such hyaluronidase preparation acts as an inhibitory effect upon the antithrombin activity of heparin (kindly supplied by Hoffmann-La Roche Laboratories): the intensity of this effect is in direct proportion to the incubation time *in vitro* (Fig. 1) (heparinase mechanism similar to that of chondroitinase demonstrated in

<sup>1</sup> C. BOLTRAFFIO, II Farmaco 4, 51 (1949).